Контактная информации об авторах для переписки
Скворцов Владимир Николаевич - доктор ветеринарных наук, директор Белгородского филиала Всероссийского научно-исследовательского института экспериментальной ветеринарии им. Я.Р. Коваленко.
Невзорова Виктория Владимировна - соискатель Белгородского филиала Всероссийского научно-исследовательского института экспериментальной ветеринарии им. Я.Р. Коваленко, nevviktoriya@mail.ru

УДК 619:615.373:658.562

Сусский Е.В., Скотникова Т.А., Ночевный В.Т., Бобровская И.В.
(ФГУП «Армавирская биофабрика», ГНУ ВНИТИБП Россельхозакадемии, ГНУ Саратовский НИВИ Россельхозакадемии)

СИСТЕМА ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА ЛЕЧЕБНЫХ СЫВОРОТОК НА АРМАВИРСКОЙ БИОФАБРИКЕ

Ключевые слова: сыворотка крови, анализ риска, статистические методы.

В настоящее время в Российской Федерации (РФ) реализуются программы по развитию животноводства, успех которых зависит от уровня ветеринарного обслуживания и качества лекарственных средств (ЛС) и иммунобиологических препаратов (ИБП). Вступление РФ в ВТО предполагает совершенствование производства, повышение их качества и конкурентноспособности на отечественном и международном рынках. Необходимо отметить, что на данном этапе предприятия агробиологической промышленности, выпускающие препараты ветеринарного и медицинского назначения находятся в стадии модернизации и не все аттестованы в соответствии с требованиями европейских стандартов [5,10]. В соответствии с требованиями ФЗ № 184 «О техническом регулировании» проводится модернизация производственных помещений и технологического оборудования, оптимизируются технологические процессы (ТП), повышаются требования к методам контроля исходных материалов и готового продукта, используются статистические методы контроля качества, анализ и предупреждение рисков, влияющих на качество, стандартность, безопасность и конкурентноспособность готового продукта. Агробиологическая промышленность РФ в настоящее время готовит свыше 250 наименований ИБП общим объемом около 20 млрд. доз [25]. На сегодняшний день для предприятий агробиологической промышленности центральным элементом обеспечения качества являются Правила GMP [7]. Стремление обезопасить потребителей от недоброкачественных фар¬мацевтических препаратов привело к созданию GMP («Правила надлежащего производства», США, 1963), в основе которых лежит принцип обеспечения качества исходных материалов и конечного продукта на всех этапах технологического процесса: объектом контроля, наряду с готовым продуктом, является сам производст¬венный процесс. Правила GMP – часть системы обеспечения качества ЛС [6]. Обеспечение качества в соответствии с требованиями ВОЗ - совокуп¬ность мероприятий, гарантирующих качество ЛС в соответствии с их предназначением. В аспекте международных требований - это всеобъемлющая кон¬цепция, охватывающая обеспечение качества ЛС на всех этапах жизненного цикла продукции. Междуна¬родные требования к обеспечению качества ЛС представлены профессиональными кодексами GXP. Одними из первых были разработаны Принципы надлежащей лабораторной практики (GLP), Правила Надлежащей клинической практики (GCP) и Правила Над¬лежащей производственной практи-

ки (GMP) [21].

Интеграция России в мировую экономику и вступление в ВТО требуют гармонизации нормативной документации отечественных производителей ЛС для ветеринарии с требованиями международных стандартов, определяющих систему управления качеством и внедрение системы менеджмента качества (СМК) в практику. Для успешной деятельности на рынке предприятие разрабатывает СМК на основе требований стандартов ИСО 9000, неформальное введение которой приводит к снижению управленческих ошибок, и финансовых затрат на выпуск продукции, существенно повышая эффективность бизнеса [10]. Российские предприятия, выпускающие ЛС для ветеринарии, пришли к моменту вступления в ВТО с вполне сформировавшимися и во многом реализованными представлениями о способах и средствах обеспечения надлежащего качества выпускаемой продукции. Усиление конкуренции вынуждает рассматривать качество продукции как категорию экономическую, а предприятие – как бизнес-систему со всеми ее специфическими особенностями. Таким образом, создавая СМК нужно разрабатывать не формальный стандарт деятельности предприятия, а участвовать в построении эффективного бизнеса. Решить такую задачу можно благодаря внедрению процессного подхода, позволяющего вникнуть в суть производственных процессов, детализировать и совершенствовать ТП, что и позволяет раскрыть отраслевую специфику, индивидуальность предприятия и организацию его бизнеса. Детальное содержание процессов должно конкретизироваться в зависимости от вида продукции, особенностей и потребностей организации. Сущность процессного подхода можно охарактеризовать как адекватное представление о деятельности предприятия в области качества в виде сети взаимосвязанных и взаимодействующих процессов и управления процессами на основе цикла PDCA: планирование и реализация процесса, контроль, анализ результатов и совершенствование процесса [14]. Наличие на предприятии СМК по ИСО 9001 является фактором конкурентоспособности и маркетинговым инструментом в том смысле, что оно снижает риски потребителя получить продукцию, не соответствующую требованиям НД, если предприятие не имеет такой системы, то риск потребителя увеличивается. Таким образом, определяющей целью предприятий агробиологической промышленности является серийный выпуск ЛС и ИБП для ветеринарии, отвечающих требованиям потребителей, возможность управления качеством продукции на всех этапах технологического цикла, в соответствии с требованиями национальных и международных стандартов.

Основным видом деятельности ФГУП «Армавирская биофабрика» является производство ЛС для ветеринарии и гуманной медицины. Деятельность предприятия направлена на обеспечение качества лекарственных средств за счет контроля и управления качеством, организации производства, реконструкции помещений, обучения персонала в соответствии с европейскими стандартами GMP и разработку новых ЛС для животных и человека. Производство оснащено современным оборудованием и технологическими линиями отечественных и зарубежных фирм.

На предприятии функционирует СМК. Аккредитованы контрольно-аналитическая и микробиологическая лаборатории отдела обеспечения качества. Разрабатывается система анализа рисков в критических контрольных точках для совершенствования управления производством ЛС. Специалисты предприятия обучаются на предприятии, в специализированных центрах и в странах ЕС. В сентябре 2012г. проведен с положительным результатом ресертификационный аудит системы менеджмента качества предприятия ЗАО «БЮРО ВЕРИТАС сертификейшен РУСЬ» на соответствие стандарту ISO 9001-2008.

За последние годы на предприятии значительно расширен ассортимент и увеличен объем выпуска гипериммунных СК для лечения и профилактики заболеваний вирусной и бактерийной этиологии [18, 19]. Производство сывороток – сложный и многостадийный технологический процесс. Типовая схема производства предусматривает: отбор исходных материалов; подготовку воды очищенной и воды для инъекций; изготовление гидролизатных питательных сред (ГПС); отбор и селекцию штаммов микроорганизмов и получение посевного материала, периодическое культивирование микроорганизмов, получение и стандартизацию живых и инактивированных антигенов, заготовку, карантинирование и гипериммунизацию животных- продуцентов (ЖП); последовательное получение цитратной крови, плазмы, сыворотки-сырца и ее отстой; стерилизацию, розлив, укупорку, маркировку и хранение.

На каждом технологическом этапе производства СК предусмотрен обязательный контроль качества исходных материалов, промежуточного и готового продукта. Готовую продукцию транспортируют потребителю в системе «Холодовой цепи» [17]. Технология изготовления различных видов гипериммунных СК животных имеет свои особенности. Достоверно показано, что условия гидролиза белоксодержащих материалов и состав ГПС должен соответствовать потребностям и метаболизму микроорганизмов [20], а для эффективной гипериммунизации доноров целесообразно использовать антиген, изготовленный из комплекта штаммов микроорганизмов с полным набором факторов патогенности возбудителя инфекции. Определены отличия в условиях культивирования и изготовления живых инактивированных антигенов, а также в схемах гипериммунизации и эксплуатации ЖП при производстве различных видов СК, которые следует учитывать при серийном изготовлении лечебных препаратов [19].

Совершенствование технологии производства и методов обеспечения качества является надежным способом повышения их конкурентноспособности. Обеспечение качества включает в себя «контроль наиболее значимых показателей» и нацелено на профилактику несоответствий. Важный принцип GMP – документирование. Технологическая документация (ТД) обеспечивает воспроизводство и контроль производственных процессов, рабочих операций и прин¬ципов обеспечения качества, принятых на предприятии и определенных норма¬тивными документами. Согласно требованиям ФЗ - № 61 «Об обращении лекарственных средств» (ст. 45, п.3), российских национальных стандартов [5, 6, 7, 8, 9] и международных правил GMP технологический регламент производства является обязательным документом предприятия, выпускающего лекарственные средства. Разнообразие продукции, большое количество ТП при производстве ЛС для ветеринарии [2] и сложный характер биологических процессов требует уделять основное внимание строгому соблюдению аттестованных (валидированных) методов контроля всех ТП производства и проведению внутрипроизводственного контроля [10]. Контроль качества сырья, материалов, промежуточных продуктов и готового продукта должен основываться на принципах GLP [8], GMP, GCP и с учетом международных требований ЕС, ВОЗ.

В последние годы систему ХАССП [3] активно применяют в фармацевтической промышленности, делая ее неотъемлемой частью GMP. Система ХАССП является признанным во всем мире подходом, позволяющим с высокой степенью надежности выявить критические процессы и разработать эффективную систему управления ими для обеспечения гарантированного качества и безопасности фармацевтической продукции. Анализ рисков – объективная необходимость, позволяющая выявить первоочередные объекты приложения сил (с целью инспекции, реконструкции или модернизации производства в аспекте правил GMP) и именно на них сосредоточить финансовые и людские ресурсы, когда это необходимо. Производство ЛС надлежащего качества предполагает постоянный контроль и валидацию критических процессов на всех этапах жизненного цикла. Их выявление рекомендуется осуществлять путем анализа рисков в критических контрольных точках (ККТ). ККТ – это сырье, помещения, этап, работа в рамках процесса производства, то есть всё, где признано наличие риска и приняты меры по его идентификации, предупреждению, устранению или уменьшению риска. Для фармпроизводств, в том числе и для эксплуатирующих чистые помещения, наиболее значимым является биологический фактор, который проще предотвратить, чем устранить. К нему относятся прежде всего микроорганизмы, отрицательно влияющие на качество и безопасность продукции. Следует иметь в виду, что возможные методы защиты должны разрабатываться по принципу: чем выше риск, тем эффективнее должен быть способ защиты. Таким образом, анализ риска получения ложных результатов при контроле качества ЛС по микробиологическим показателям является частью общей системы ХАССП, которая позволяет определить и эффективно управлять критическими параметрами на предприятии, гарантируя выпуск безопасной и качественной продукции.

Помещения, в которых выполняются критические процессы, относятся к критическим зонам. Для них обязательным и необходимым является микробиологический мониторинг производственной среды, гарантирующий стабильность асептических условий производства. Значение мониторинга возрастает при наличии ручных операций в производственном процессе и опасности контакта персонала с про-

дукцией (особенно в местах активного движения). Для каждой ККТ определяют критические пределы показателей, чтобы при установлении несоответствия регламенту вовремя изолировать несоответствующий продукт. За критический показатель тревоги принят такой уровень КОЕ (колониеобразующих частиц), который соответствует потенциальному дрейфу в сторону увеличения от нормальных условий производства. Это позволяет выявить причины брака и принять экстренные меры по их предупреждению. Обеспечение безопасности ЛС предусмотрено правилами GMP и направлено на минимизацию рисков инфицирования микроорганизмами персонала, окружающей среды, готового продукта и потребителя. Правила безопасности при работе с микроорганизмами I-II и III-IV групп определены «Европейской федерацией биотехнологии» (ЕФБ).

Классическая модель обеспечения качества продукции в процессе производства выглядит так: постоянное наблюдение → своевременное выявление дефектов → установление причины дефектов → принятие экстренных мер по устранению причин дефектов. В этом залог стабильности производства и высокого качества продукции. Спецификой производства иммунобиологических препаратов и ЛС для ветеринарии является вариабельность, обусловленная сложным многофакторным биологическим процессом. Изготовление ЛС, как правило, осуществляется сериями, уровень показателей их качества не всегда формируется в одинаковых условиях, поэтому возможен разброс значений. Одним из важнейших инструментов современной системы обеспечения качества является применение математико-статистических методов, объединенных в систему статистического управления технологическим процессом (Statistical Process Control – SPC) [16].

Для анализа производственных данных применяют статистические методы «семь инструментов контроля качества»: контрольный лист; диаграммы Парето, позволяющие выявить доминирующие виды дефектов; схема Исикава, позволяющая обнаружить причинно-следственные связи видов и механизмов отказов; группировка данных по общим признакам; гистограмма; диаграмма разброса; контрольные карты Шухарта (ККШ) [4].

Наиболее распространенными являются гистограммы и ККШ. Гистограмма - инструмент статистического управления процессом, представляет собой вид столбчатой диаграммы, которая показывает, как распределяются результаты измерений, отображая вариабельность показателей продукции или ТП. Если распределение результатов измерений характеризуется двусторонней симметрией (имеет «колоколообразную» форму), оно соответствует нормальному распределению. ККШ графически отображают динамику процесса: изменение показателей качества во времени и применяются для регулирования и анализа технологических процессов. Для оценки контрольных границ регулирования применяют трехкратное среднее квадратическое (стандартное) отклонение. Если точки, наносимые на контрольную карту, не выходят за границы регулирования, то технологический процесс считают протекающим нормально.

В производстве ЛС эффективность и безопасность препаратов традиционно оценивают методами биомедицинской статистики, так как эти показатели характеризуются зависимостью «доза-эффект» / «доза-ущерб». Такой подход позволяет выявить взаимосвязь между эффективностью исследуемого препарата и характеристиками продукции, представляющими определенные опасности. Контроль качества в данной отрасли относится к разрушающим видам контроля, что определяет его выборочный характер, который характеризуется применением статистических методов обработки результатов. Эффективность данного метода зависит, прежде всего, от точного, стабильного функционирования ТП, способных обеспечить гарантированный выпуск качественной продукции в постоянном режиме. Особенностью современного этапа развития отрасли является внедрение статистических методов не только для оценки характеристик готовой продукции, но и для оценки стабильности производства или его отдельных технологических этапов и как инструмент реализации валидации (первичной, ежегодной и ретроспективной) для оценки стабильности производства и контроля качества.

На сегодняшний день необходимость внедрения в практику GMP, сертификации производств и жестких требований к указанным процедурам со стороны государственных органов способствуют созданию на предприятии «Системы управления качеством» с обязательным использованием статистических методов для оценки стабильности ТП производства. Статистиче-

ские методы контроля критических процессов применяются в производстве ЛС для ветеринарии [1,13, 15], гуманной медицины [12], пищевой промышленности [11].

Изложенные принципы обеспечения качества реализованы в условиях Армавирской биофабрики при производстве гипериммунных СК животных. Внедрены элементы совершенствования технологического процесса производства, в том числе: микробиологический мониторинг стерильности, как показатель безопасности продукции; гистограммы, как показатель стабильности и для оценки точности основного показателя качества (активности СК крови животных); контрольной карты для средних значений показателей активности и размаха (, R) для регулирования ТП. Разработанная технологическая документация и применение методов статистической обработки данных позволяют осуществлять серийный выпуск лечебных сывороток высокого качества и эффективности.

Резюме: Представлены: описание системы менеджмента качества лечебных сывороток крови, результаты оценки важнейших технологических этапов производства с применением принципов ХАССП (анализ рисков) и статистических методов контроля основных технологических показателей в соответствии с национальным законодательством и международными требованиями.

SUMMARY

Are presented: the system description management qualities of medical whey of blood, results of an assessment of the major technological production phases with application of principles HACCP (the analysis of risks) and a statistical quality monitoring of the basic technological indexes according to the national legislation and the international requirements.

Keywords: quality, immunobiological drugs, blood whey, the risk analysis, stagnation points, statistical methods

Литература

1.Безгина Н.В. Оценка стабильности туберкулина ППД для птиц в стандартном разведении//Ветеринария, 2007. - №8. – С.6-9.

2.Береговых В.В., Мешковский А.Г. Нормирование фармацевтического производства. - М.: Ремедиум, 2001.- 527 с.

3.ГОСТ Р 22000-2007 « Система менеджмента безопасности пищевой продукции» - М.: Стандартинформ, 2007.-30 с.

4.ГОСТ Р 50770.42-99 « Статистические методы. Контрольные карты Шухарта».- М.: ИПК Издательство стандартов.-2004.- 32 с.

5.ГОСТ Р 52249-2009 «Правила производства и контроля лекарственных средств» - М.: Стандартинформ, 2009.-138 с.

6.ГОСТ Р 52537-2006 «Производство лекарственных средств. Система обеспечения качества. Общие требования» - М.: Ростехрегулирование. Изд-во стандартов, 2006.- 54 с.

7.ГОСТ Р 52550-2006 «Производство лекарственных средств. Организационно-технологическая документация» - М.: Стандартинформ, 2007.- 40 с.

8.ГОСТ Р 53434-2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики» - М.: Стандартинформ, 2009.-12 с.

9.ГОСТ Р 54763-2011. «Средства лекарственные для ветеринарии. Технологические регламенты производства. Содержание, порядок разработки, согласования и утверждения» - М.: Стандартинформ, 2012.-70 с.

10.ГОСТ Р ИСО 9001-2008 «Система менеджмента качества. Требования» - М.: Стандартинформ, 2009.-30 с.

11.Зуев Е.Т. Новые биотехнологии, методы контроля и менеджмент качества в производстве напитков: авт… дис. д-ра биол. наук. – Москва, 2004. – 58 с.

12.Колышкин В.М. Разработка и внедрение технологии промышленного производства и системы управления качеством ассоциированной паротитно – коревой вакцины: авт... д-ра биол. наук. – М., 2010. – 40с.

13.Неминущая Л.А., Еремец О.В., Скотникова Т.А. [и др.] Использование статистических методов в управлении биотехнологическими процессами // Ветеринарный врач, 2010. – №5. – С.29-32.

14.Процессный подход в стандартах ИСО серии 9000 и на практике – М.: НТК «Трек», 2006.- 168 с.

15.Скотникова Т.А. Совершенствование технологического процесса производства иммунобиологических препаратов (на модели вакцины против ньюкаслской болезни)// Ветеринария и кормление, 2010.- № 2.- с.28-29.

16.Статистические методы в менеджменте качества. Серия «Все о качестве. Зарубежный опыт». Выпуск 42.- М.: НТК «Трек».- 2003.- 23с.

17. Сусский Е.В. Система «Холодовой цепи» при хранении и транспортировке лечебных и иммунобиологических препаратов// Труды Кубанского государственного аграрного университета.-2012.-№1(34).-с.201-204

18. Сусский Е.В., Ночевный И.В., Бобровская И.В. [и др.] Система менеджмента качества – основа эффективного производства сыворотки крови против респираторно-кишечных инфекций крупного рогатого скота//Ветеринарный врач.- 2012.-№2.-с.13-16

19. Сусский Е.В., Раевский А.А., Ночевный В.Т. Совершенствование и стандартизация технологии производства бактериальных антигенов// Труды Кубанского государственного аграрного университета.-2012.- №1(34).- с.179-183

20. Сусский Е.В., Телишевская Л.Я., Ночевный В.Т. [и др.] Сравнительная характеристика гидролизатных питательных сред из отходов сывороточного производства//Ветеринарная медицина.- 2011.- № 3-4.-с.23-26

21.Федотов А.Е. Основы GMP:М., АСИНКОМ, 2012 г., 576 с.

22. У России есть все козыри для роста ветбиопрома (ИА SoyaNews) //

[Электронный ресурс] soyanews.info›Новости›detail.php…

Контактная информации об авторах для переписки

Сусский Евгений Владимирович - кандидат ветеринарных наук, директор ФГУП «Армавирская биофабрика»

Скотникова Татьяна Анатольевна - доктор биологических наук, старший научный сотрудник, заведующая лабораторией обеспечения качества вакцин, ВНИиТИБП РАСХН, e-mail: ook_vnitibp@mail.ru

Ночевный Виктор Тимофеевич - доктор биологических наук, профессор, ведущий научный сотрудник ГНУ «Саратовская НИВС» РАСХН (Саратов)

Бобровская Ирина Владимировна – кандидат биологических наук, заведующая лабораторией технологических методов контроля и доклинических испытаний ВНИиТИБП РАСХН

ГНУ СКЗНИВИ Россельхозакадемии

объявляет набор в аспирантуру
по очной и заочной формам обучения
по следующим специальностям:

03.02.11 – паразитология;

06.02.01 – диагностика болезней и терапия животных, патология, онкология и морфология животных;

06.02.02 - ветеринарная микробиология, вирусология, эпизоотология, микология с микотоксикологией и иммунология.

06.02.06 – ветеринарное акушерство и биотехника репродукции животных

06.02.07 - разведение, селекция, генетика и воспроизводство сельскохозяйственных животных

Научное руководство аспирантами и соискателями осуществляют ведущие ученые института, в том числе 13 докторов и 5 кандидатов наук.

По вопросам приема в аспирантуру обращаться по адресу:
346421, Ростовская область, г. Новочеркасск, Ростовское шоссе,
ГНУ СКЗНИВИ Россельхозакадемии.
Тел./факс (86352) 662-70.
E-mail: skznivi@novoch.ru
www.skznivi.ru